

## Lipoprotéine (a) : le retour ?

*Vincent Durlach*

*SOLFED 2025*

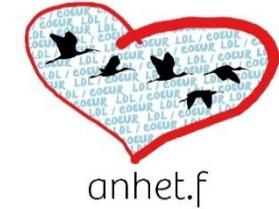
*Remerciements aux Dr E. Angles-Cano et Pr P. Moulin*

# Déclarations légales

## Le Pr Vincent DURLACH

► déclare avoir les liens d'intérêts suivants à ce jour dans le cadre de cette présentation

Nature	Financeur (s)
Etudes Cliniques	Astra-Zeneca, Amgen , Sanofi,Bioprojet, Novo , Novartis
Invitation Congrès , boards d' experts , EPU	Amgen, Sanofi, Servier , MSD, Novartis



Cardiol Ther  
<https://doi.org/10.1007/s40119-025-00416-6>



COMMENTARY

## Patient Experience of Heart Disease with Elevated Lipoprotein(a): Views from a Patient, His Physician, and a Patient Association

Stéphane Favereaux · Vincent Durlach · Bernard Vercoustre

## ► ATCD familiaux

- AOMI et décès de cause cardiaque gd-mère paternelle

## ► Coronaropathie connue depuis 2011 ( 39 ans )

- SCA ST-Tropo+ - lésions bitrunc
- 3 DES +Trt BASIC

## ► Tabagisme à 3 P/A sevré en 2010 , stress professionnel

## ► Sous ATOR 40 mg-EZE 10 mg

- LDL 0,65 g/L ( 1,67 mmol/L )
- HDL 0,36 ( 0,93 mmol/L )
- TG 0,70 g/L ( 0,76 mmol/L )

## ► Récidive angineuse ( angor d' effort ) en 2022 (+ 2 DES, n = 5 ) malgré une excellente hygiène de vie

## ► Lp(a)

- 1,32 g/L ( 330 nmol/L-Nle < 75 )

# Lp(a) : recommandations NSFA 2021

## Lipoprotein(a): Pathophysiology, measurement, indication and treatment in cardiovascular disease. A consensus statement from the Nouvelle Société Francophone d'Athérosclérose (NSFA) <sup>☆</sup>



*Lipoprotéine (a) : physiopathologie, indication de dosage et traitement dans les MCV. Déclaration de consensus de la Nouvelle Société Francophone d'Athérosclérose (NSFA)*

### When and how to measure Lp(a)?

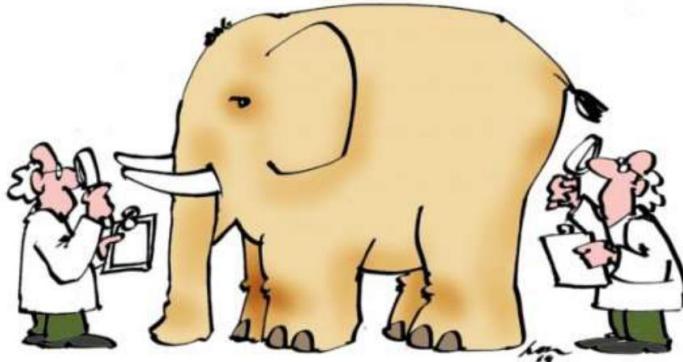
Lp(a) must be measured once in subjects at high cardiovascular risk or with a family history of premature CHD, familial hypercholesterolaemia, type 1 or 2 diabetes or chronic kidney disease.

Lp(a) concentrations should be determined by an immunoassay not affected by apo(a) size variation using a monoclonal antibody specific for a unique apo(a) epitope

Do not measure Lp(a) in case of inflammation or intercurrent illness

	Class	LOE
In any patient diagnosed with <b>FH</b> , it is imperative to perform an Lp(a) assay.	I	B
Perform an Lp(a) assay, <b>at least once, in patients with type 1 or 2 diabetes.</b>	I	B
Perform an Lp(a) assay, <b>at least once, in patients with chronic kidney disease.</b>	IIb	B
Perform an Lp(a) assay, <b>at least once, in any patient suspected of atherogenic dyslipidaemia.</b>	IIb	C
An Lp(a) measurement is not recommended in liver insufficiency.	III	B

« Les recommandations ça peut tromper énormément !!! »



"Statistics: The only science that enables  
different experts using the same figures  
to draw different conclusions."

Evan Esar



c/o P.Moulin

# Lp(a) : recommandations ESC-EAS 2022 et 2025



ESC  
European Society  
of Cardiology

European Heart Journal (2022) 0, 1–22  
<https://doi.org/10.1093/euheartj/ehac361>

**SPECIAL ARTICLE**  
Miscellaneous

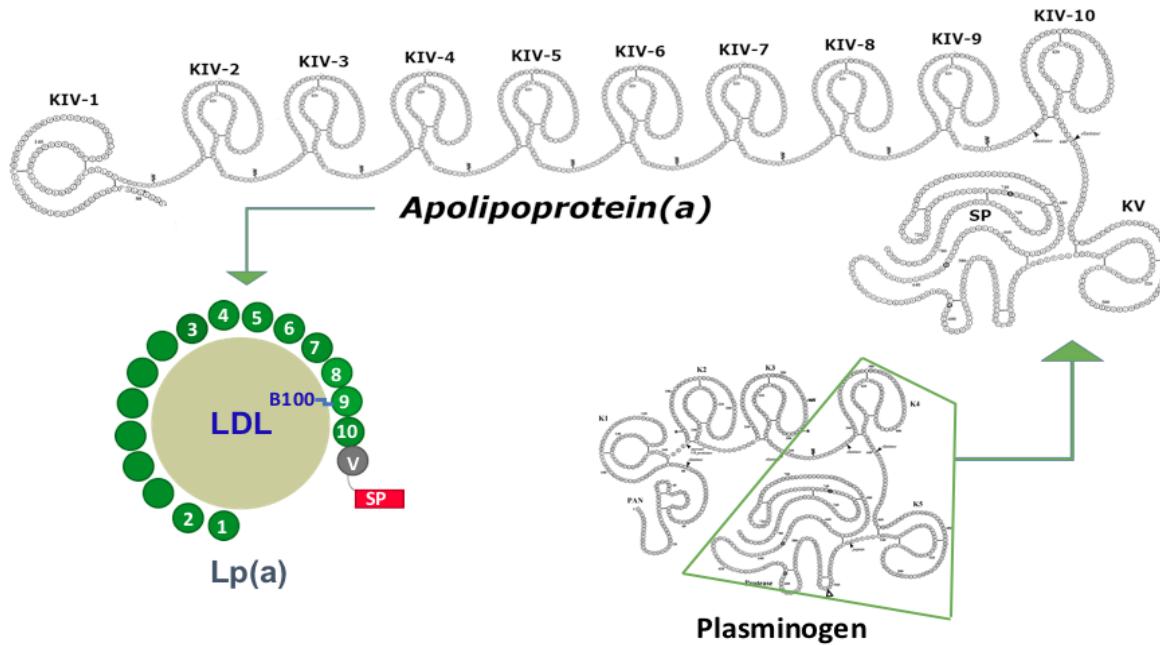
## Lipoprotein(a) in atherosclerotic cardiovascular disease and aortic stenosis: a European Atherosclerosis Society consensus statement

Florian Kronenberg <sup>①</sup>, Samia Mora <sup>②</sup>, Erik S.G. Stroes <sup>③</sup>, Brian A. Ference<sup>④</sup>,  
Benoit J. Arsenault <sup>⑤</sup>, Lars Berglund<sup>⑥</sup>, Marc R. Dweck <sup>⑦</sup>, Marlys Koschinsky <sup>⑧</sup>,  
Gilles Lambert <sup>⑨</sup>, François Mach<sup>⑩</sup>, Catherine J. McNeal <sup>⑪</sup>,  
Patrick M. Moriarty<sup>⑫</sup>, Pradeep Natarajan <sup>⑬</sup>, Børge G. Nordestgaard <sup>⑭,⑮</sup>,  
Klaus G. Parhofer <sup>⑯</sup>, Salim S. Virani <sup>⑰</sup>, Arnold von Eckardstein <sup>⑱</sup>,  
Gerald F. Watts<sup>⑲</sup>, Jane K. Stock<sup>⑳</sup>, Kausik K. Ray<sup>㉑</sup>, Lale S. Tokgozoglu<sup>㉒</sup>,  
and Alberico L. Catapano <sup>㉓,㉔</sup>

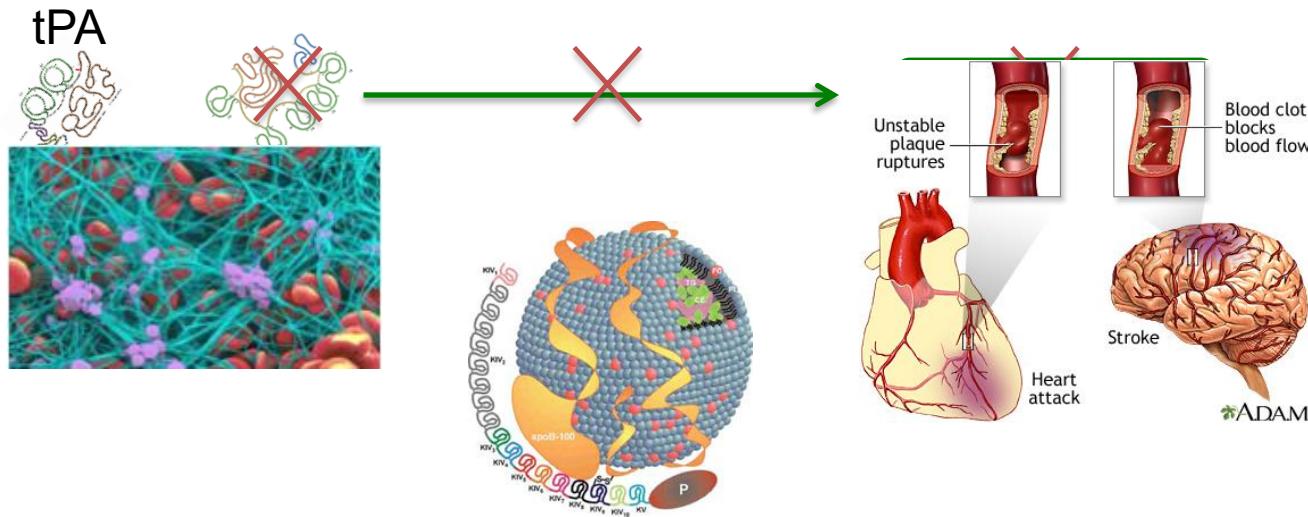
### Recommendation Table 4 — Recommendations for measurement of lipoprotein(a) (see also Supplementary data online, Evidence Table 4)

Recommendations	Class <sup>a</sup>	Level <sup>b</sup>
Lp(a) levels above 50 mg/dL (105 nmol/L) should be considered in all adults as a CV risk-enhancing factor, with higher Lp(a) levels associated with a greater increase in risk. <sup>㉗,㉘</sup>	IIa	B

$$Lp(a) = LDL + apo(a)$$



## Fibrinolyse : dissolution du caillot

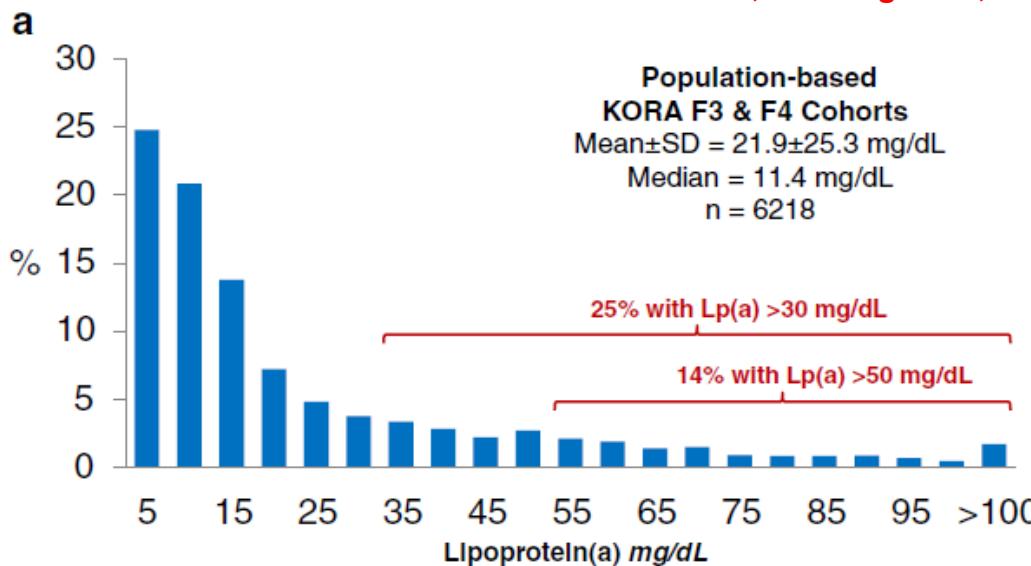


## Thrombose: défaut de fibrinolyse

c/o E.Angles-Cano

# Concentrations plasmatiques de Lp(a)

0,01 à >3 g/L  $\approx$  2,5 - >750 nmol/L



France : 9,6 à 13 Millions de sujets à Lp(a)  $\geq$ 125 nmol/L  $\approx$   $\geq$ 0,5 g/L  
Monde: 1.2 à 1.5 Milliards

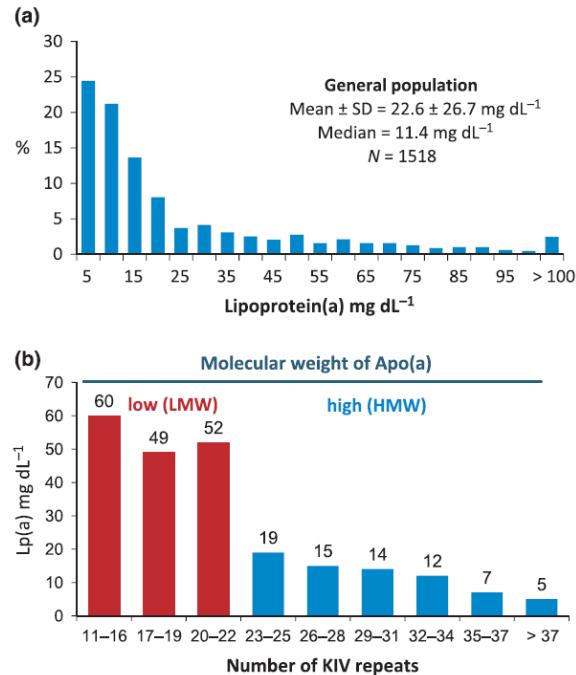


## HETEROZYGOATS

Just allele uneven.

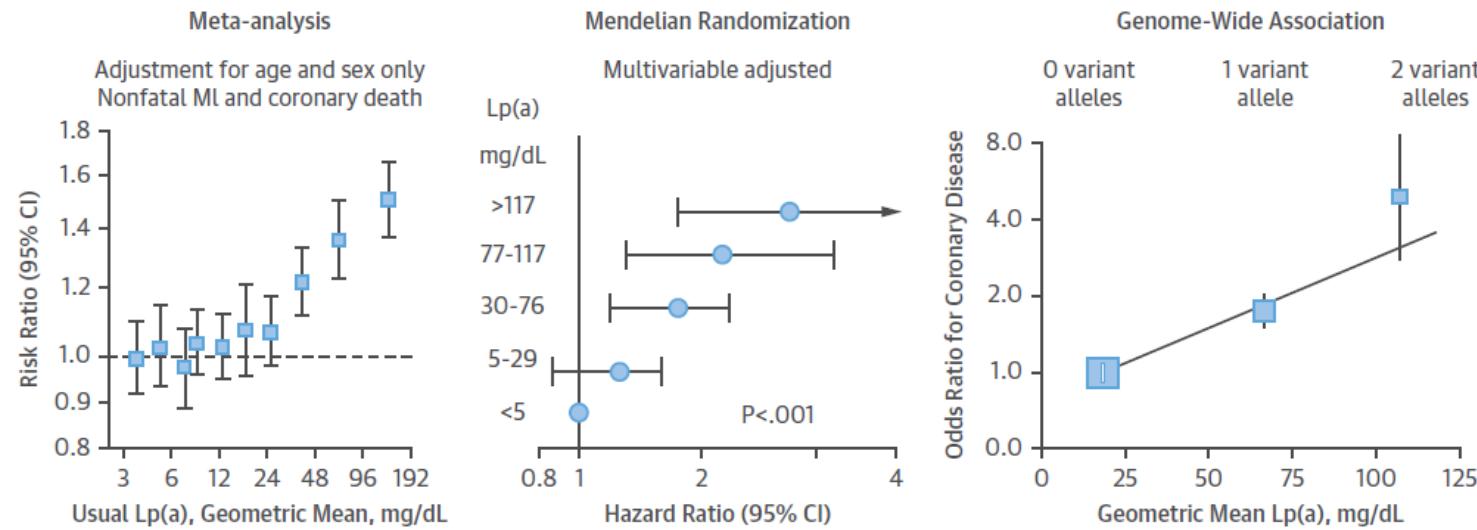
90 % d' héritabilité

# Comment les isoformes d'apo(a) influencent la concentration de Lp(a) ?



*Studies in larger samples of different ethnicities are needed. Limited data in non white population*

# Evidence Base for Lp(a) as an Independent, causal, genetic factor for CVD

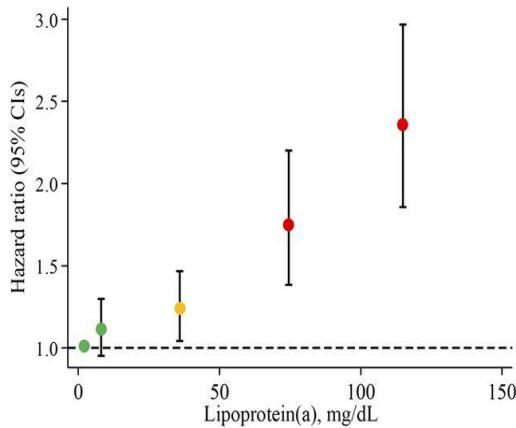


Epidemiological, meta-analyses, Mendelian randomization, and genome-wide association studies demonstrate that genetically elevated lipoprotein(a) [Lp(a)] leads to higher risk for cardiovascular disease (CVD) events, particularly acute myocardial infarction. Reprinted with permission from the Emerging Risk Factors Collaboration (25), Clarke et al. (27), and Kamstrup et al. (30). CI = confidence interval; MI = myocardial infarction.

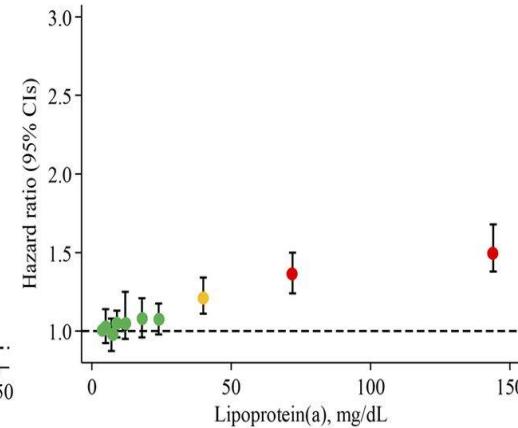
Tsimikas, JACC 2017; 69: 692-711

# Lp(a) et RCV

Copenhagen General Population Study and  
Copenhagen City Heart Study  
N=58,340; 1897=myocardial infarction



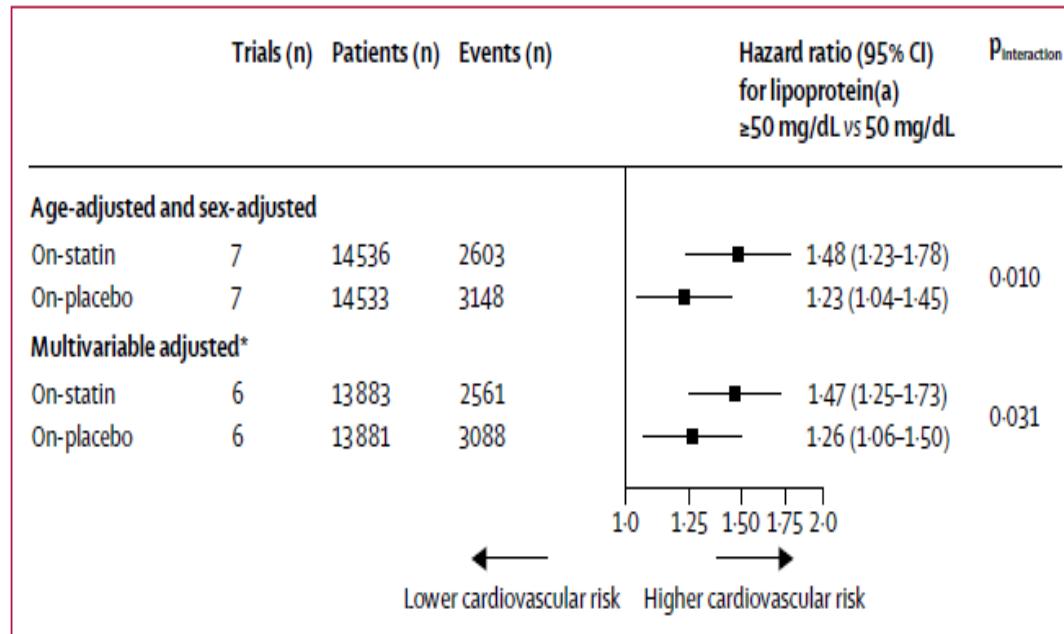
Emerging Risk Factor Collaboration  
N=126,634; 9336=myocardial infarction and coronary death



Dans une cohorte, de 1219 patients issus du registre RICO, hospitalisés consécutivement pour infarctus du myocarde la Lp(a) a été dosée à la suite de la coronarographie et les patients comparés en fonction de leurs concentrations de Lp(a) : **13 % avaient des concentrations de Lp(a) élevées (entre 125 et 250 nmol/L) et 6 % très élevées > 250 nmol/L ou 1g/L**

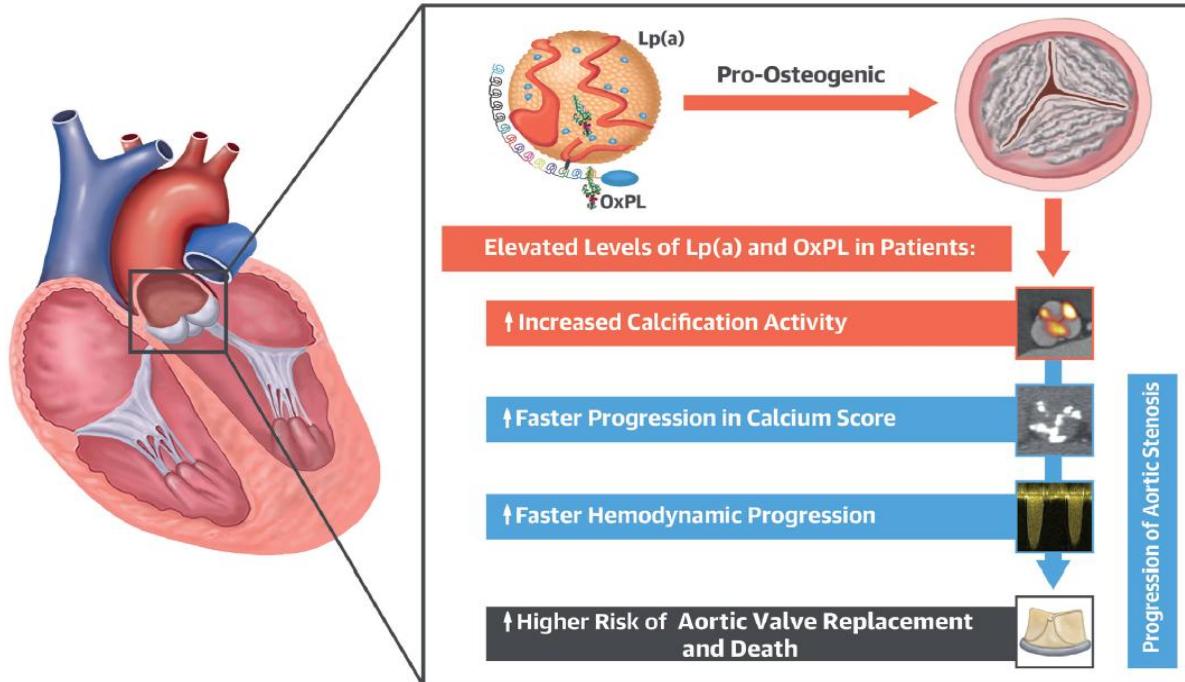
*Farnier M et al . Journal of Clinical Lipidology ( 2022) , 1-9*

## Lp(a) et patients sous statines



Willeit P et al. Lancet. 2018;392:1311-20.

## *Lp(a) et OxPL interviennent dans la progression des calcifications aortiques*



Zheng, K.H. et al. J Am Coll Cardiol. 2019;73(17):2150-62.

***Lp(a) > 0.9 g/L ( 225 nmol/L) chez le sujet âgé ( 3 fois plus de risque de SVA )***

L' augmentation de la Lp(a) s' associe **dans les diabète de type 1 et 2 et le prédiabète à une augmentation du RCV**

- En prévention primaire chez les prédiabétiques et DT2

Saeed, A., et al., *Lipoprotein(a) levels and risk of cardiovascular disease events in individuals with diabetes mellitus or prediabetes: The Atherosclerosis Risk in Communities study*. Atherosclerosis, **2019**. **282**: p. 52-56.

- En prévention secondaire chez prédiabétiques et DT2

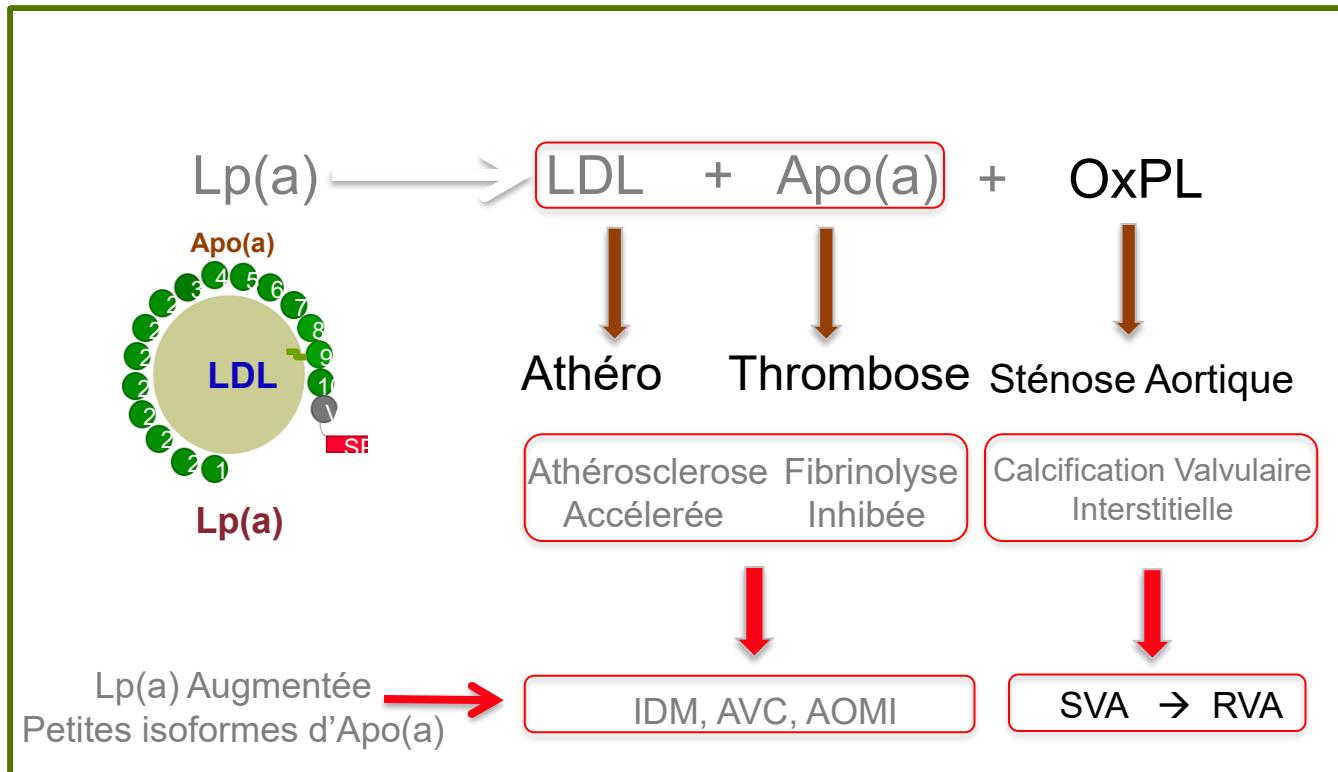
Jin, J.L., et al., *Lipoprotein(a) and Cardiovascular Outcomes in Patients With Coronary Artery Disease and Prediabetes or Diabetes*. Diabetes Care, **2019**. **42**(7): p. 1312-1318

- Chez le DT1 ( étude d' observation transversale -n= 1860 )

- RR 1.51 MCV- 1.70 CHD-2.03 SVA -  $HbA1c < 6.9 \%$  Lp(a) plus basse

Littmann, K., et al., *The Association of Lipoprotein(a) Plasma Levels With Prevalence of Cardiovascular Disease and Metabolic Control Status in Patients With Type 1 Diabetes*. Diabetes Care, **2020**. **43**(8): p. 1851-1858.

## Lipoprotéine (a) : mécanismes d'action



Consensus statement , *Durlach V et al, Arch Cardiovasc Dis. 2021;114(12):828-47*

# Quelle mesure de la Lp(a) ?

« *Pot Pourri of problems ... F.Kronenberg. 2016* »

## ► standardisation complexe des dosages plasmatiques (WHO/IFCC)

- dosages immuno turbidimétriques ou immuno néphélémétriques, utilisant des Ac dirigés contre les isoformes non répétitives d' apo(a)
- exprimé en mg/L ou mg/dL, en nmol/L ( < 75 )
  - **1g/L = 100 mg/dL ≈ 250 nmol/L**
  - **Seuil pragmatique > 0.5 g/L ≈ 125 nmol/L** dans les études d' intervention
  - **Zone grise entre 0,3-05 g/L (125- 150 nmol/L)**
  - **LDL-c corrigé = LDLc - 0,3 Lp(a) masse**
  - **Non remboursé ( 17-20 euros )**

## ► ADN : SNPs ( rs 10455872 ou rs 3798220 )

## ► quantification des isoformes d' apo(a) : Western blot des K4.2 (lourd) ou Pulse Field Gel Electrophoresis ou qPCR

## ► Spectrométrie de masse ( groupe apoprotéine de l' IFCC) : **gold standard à venir**

**Szarek M, et al, CIRCULATION AHA.123.066398 1 , Aug 29,2023**

## CAT chez Mr F. ?

- ▶ Patient non éligible aux - de PCSK9 ( LDL-c < 0,7 g/L )
- ▶ LDL 0,65 g/L ( 1,67 mmol/L) & Lp(a) 1,32 g/L ( 330 mmol/L)
- ▶ LDL corrigé = 0,65 - 0,3 ( 1,32 ) = 0,25 g/L
- ▶ Lp(a) aphérèse
- ▶ OU
- ▶ Indications des futurs médicaments OAS ( HORIZON ) , siRNA ( OCEAN(a))

# Lp(a) et anciennes thérapeutiques

- ▶ Inefficacité des thérapeutiques hypolipémiantes habituelles

- statines, fibrates, ezetimibe, acide nicotinique
  - AIM-HIGH et HPS-THRIVE <0
- acide bempedoïque ...

- ▶ Seule efficace : la lipaphérèse ( - 60 à 75 % )



# Lp(a) et nouvelles thérapeutiques

## ► Disponibles

- **Aspirine à petite dose @**
- **Anti-PCSK9** ( alirocumab , evolocumab ) ( - 20- 30 % )

## ► A venir

### Injectables

- **OAS anti-apo(a) :** pelacarsen ( fin de phase III-HORIZON ) 1/mois
- **Si.rna anti-apo (a) :** olpasiran ( phase III – OCEAN(a)) 1/ 3-6 mois  
lepodisiran ( phase III )  
zerlasiran ( Phase II) ( - 80 - 95%)

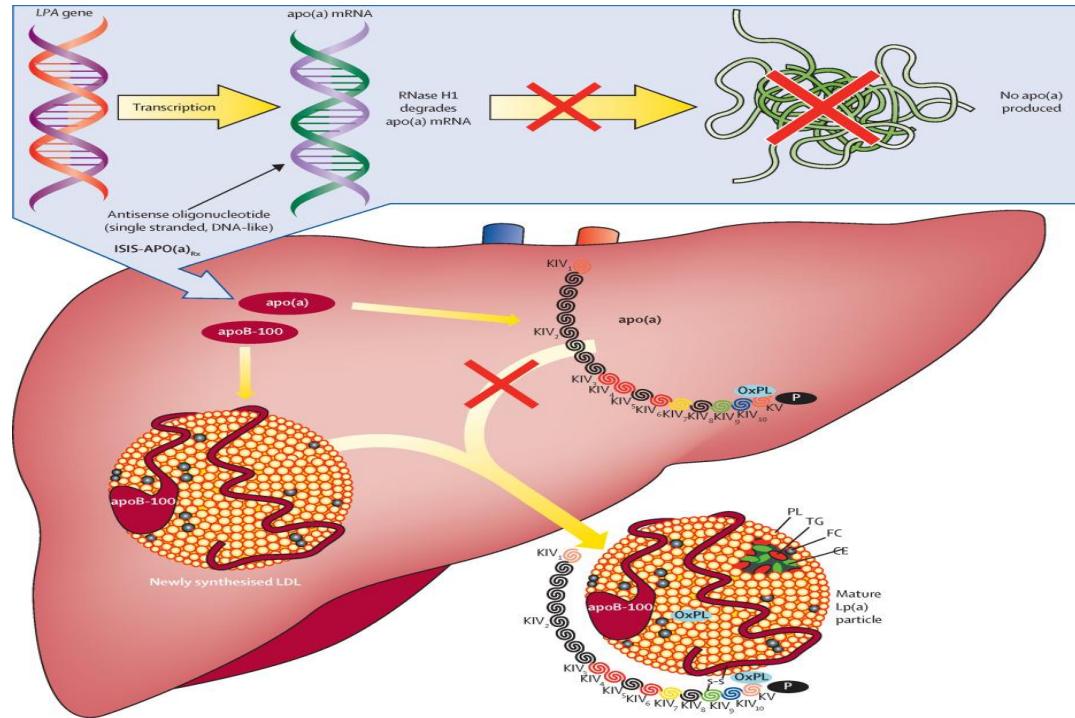
### Orales

**Muvalaplin** : ( Phase II) ( - 65 %) \*

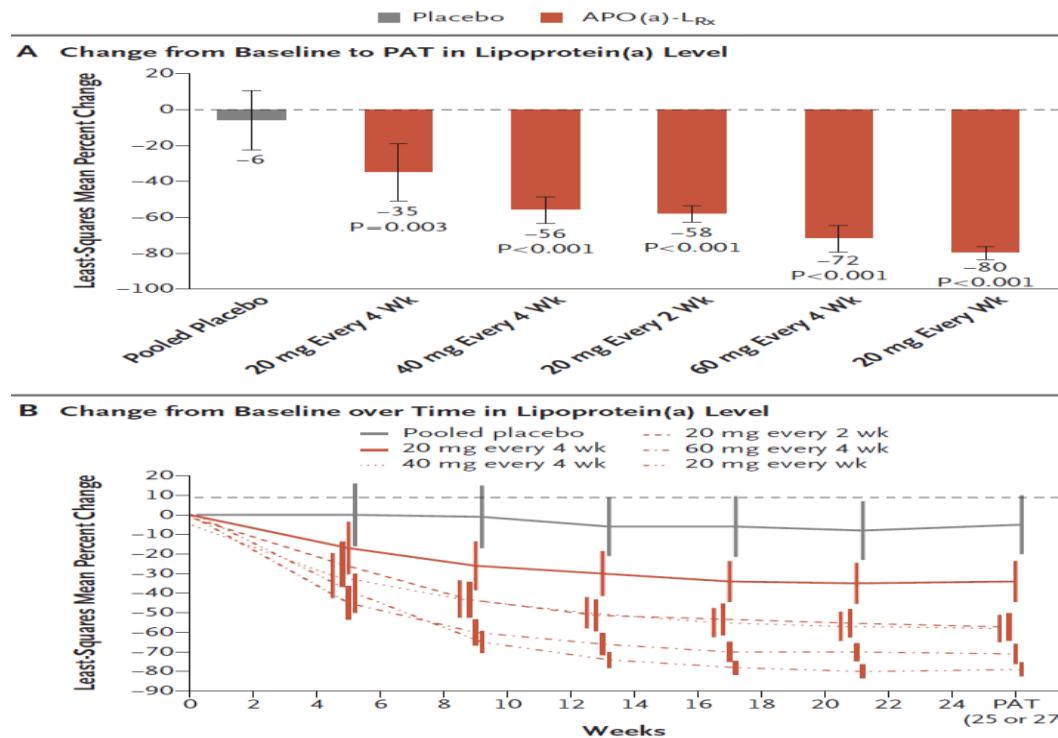
**Obicetrapib** ( Phase III) ( - 57 %) - CETP \*\*

\*Tsimikas L et al Poster EAS 2024, \* Nicholls et al.JAMA, 2023 ; 330 : 1042, @ Lacaze P, JACC 2022 ; 80 :1227

# ASO anti apo(B100)–apo(a)



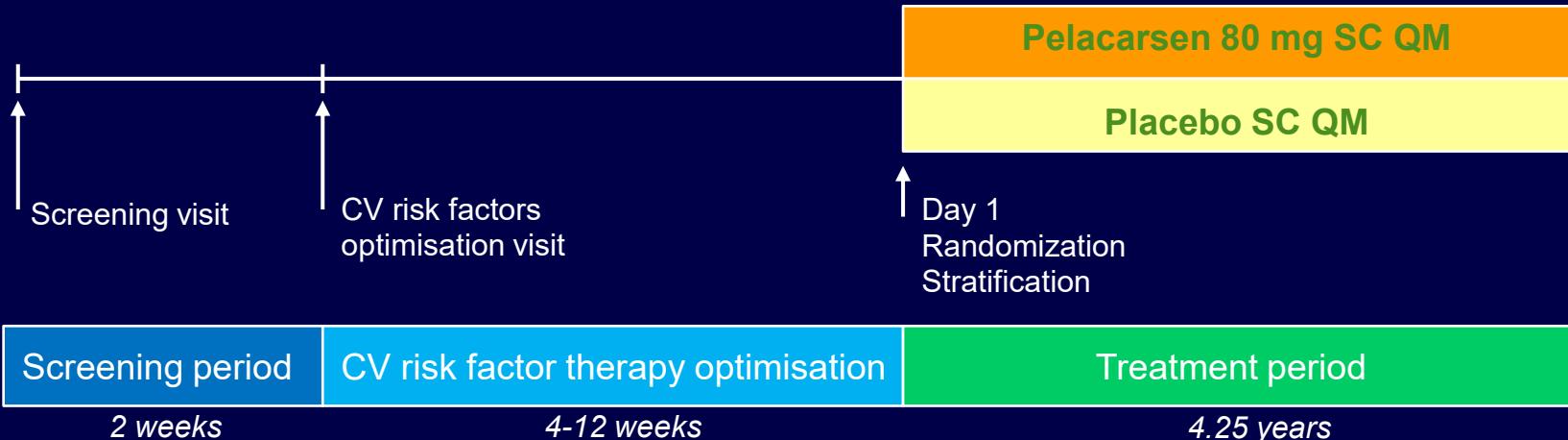
# Reduction de la Lipoprotéine(a) chez des sujets coronariens ( pelacarsen )



Tsimikas S, et al, NEJM, Jan 2020

# Lp(a) - HORIZON

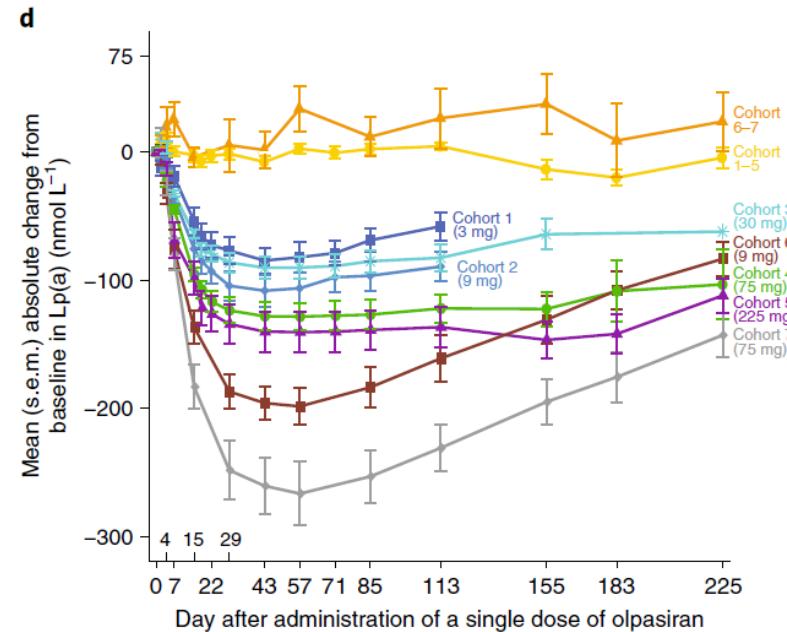
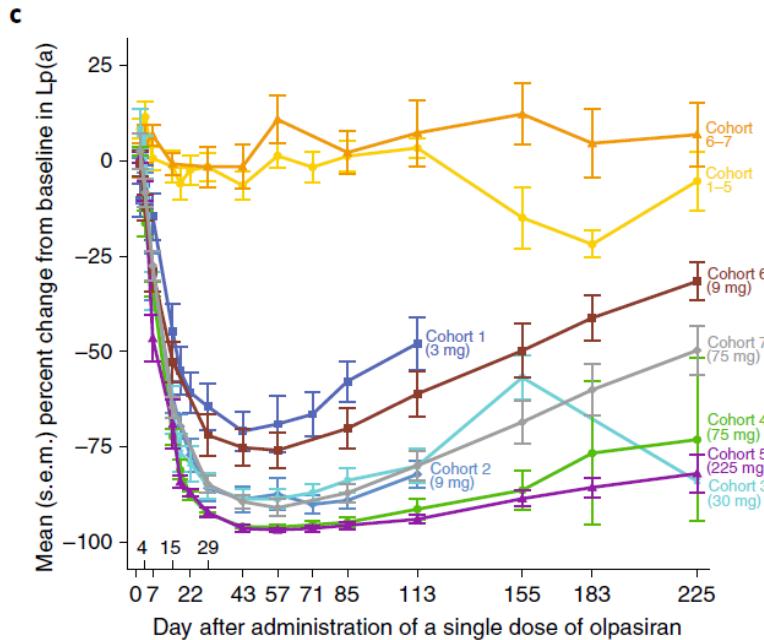
**Study population: patients with established CVD (prior MI, stroke, PAD) and  $Lp(a) \geq 0.70 \text{ g/L}$  with optimal therapy for cholesterol lowering and other CV risk factors**



Study is positive if primary EP is met in either overall (patients with  $Lp(a) \geq 0.70 \text{ g/L}$  or sub-population (stratum with  $Lp(a) \geq 0.9 \text{ g/dL}$  or  $200 \text{ nmol/L}$ )

**Primary Endpoint: MI, stroke, CV death or urgent coronary revascularization : results Q1 2026**

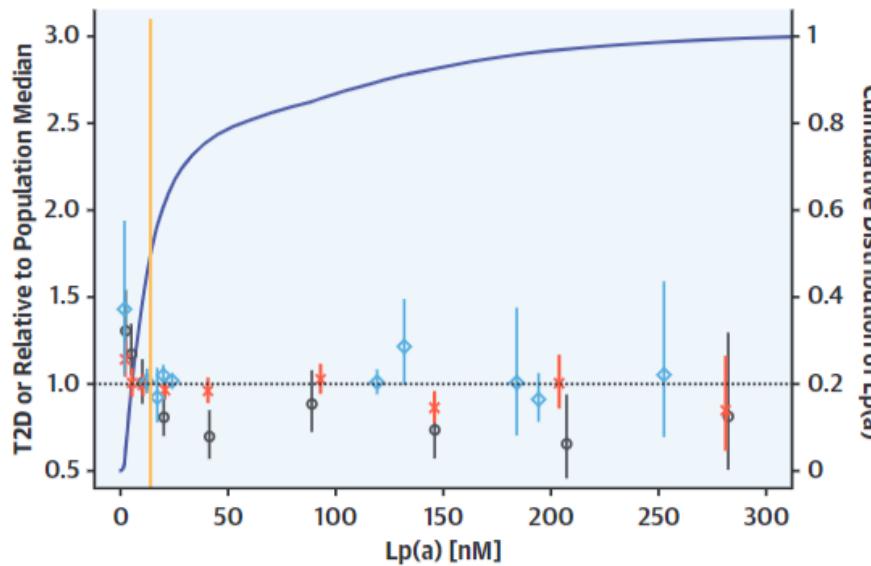
# SiRNA : Olpasiran



# Concentration basse de Lp(a) et risque de Diabète de type2

## B Type 2 Diabetes Risk by Lp(a) Molar Concentration

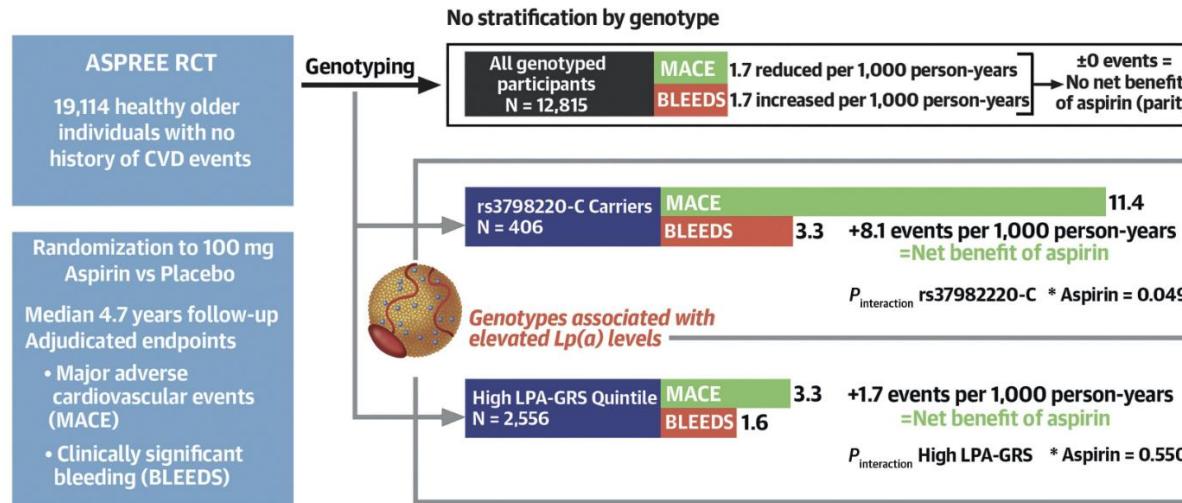
Lp(a) < 3.5 nmol/L  $\approx$  0.014 g/L  
RR 1.44



Gudbjartsson, D.F. et al. J Am Coll Cardiol. 2019;74(24):2982-94.

# L' Aspirine

## CENTRAL ILLUSTRATION: Aspirin, Lipoprotein(a) Genotypes, and Primary Prevention of Cardiovascular Disease Events



Lacaze P, et al. J Am Coll Cardiol. 2022;80(14):1287-1298.

## Décision de Lipaphérèse( 2 fois/mois )

## Bilan familial ( 3 enfants , sœur , neveux-nièces , refus des parents)

### Si Lp(a) élevée

- Communiquer sur le risque \*
- Expliquer le caractère génétique
- Indiquer les conséquences pratiques

\* Bakhit M. et al . European Heart J 2024

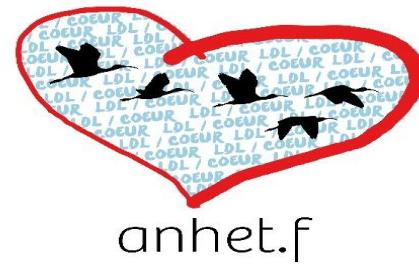
# Lp(a) et association de patients

ASSOCIATION NATIONALE DES HYPERCHOLESTEROLEMIES FAMILIALES et Lp(a)



10 ans le 29.09.23  
Faculté de Médecine de Reims

[www.anhet.fr](http://www.anhet.fr)



# Conclusions

## ► La Lp(a)

- une lipoprotéine athéro-thrombogène dont la concentration est génétiquement déterminée
- impliquée le risque d'athéro-thrombose chez l'adulte, de sténose valvulaire aortique chez le sujet âgé et d' AVC chez l'enfant.
- dosage simple ( non remboursé en France ) , qui reste le meilleur prédicteur de RCV

## ► Les anciens traitements ne réduisent pas sa concentration circulante en dh de la Lp(a)-aphérèse

## ► Les nouveaux traitements

- Intérêt des - PCSK9 (-20-30 %) et de l' aspirine (?)
- thérapeutiques spécifiques à venir ( OAS , si RNA... )
  - réduction de **0,65-1g/L** de la Lp(a) pourrait produire un effet équivalent à celui d'une diminution de **0.38g/L** ( 1 mmol/L ) de LDL-c.
  - impact diabétogène d'une réduction drastique de sa concentration ?
  - attendre 2025-26.



# Relating Lipoprotein(a) Concentrations to Cardiovascular Event Risk After Acute Coronary Syndrome: A Comparison of Three Tests

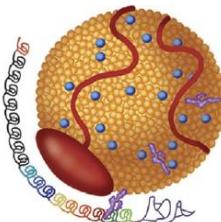
## Cohorte ODYSSEY ( Alirocumab )

- ▶ Siemens n-latex nephelometric immunoassay (IA-mass, mg/dl) 21.8 (6.9, 60.0) mg/dl,
- ▶ Roche tina-quant<sup>□</sup> turbidimetric immunoassay (IA-molar, nmol/l) 45.0 (13.2, 153.8) nmol/l
- ▶ Non-commercial mass spectrometry-based test (ms, nmol/l) 42.2 (14.3, 143.1) nmol/l

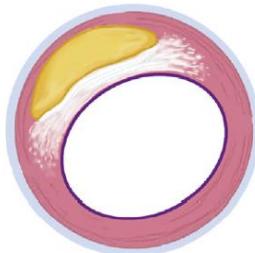
**Conclusions: In patients with recent acs, three lipoprotein(a) tests were similarly prognostic for mace in the placebo group and predictive of mace reductions with alirocumab at the cohort level.**

# Lp(a) & CAC

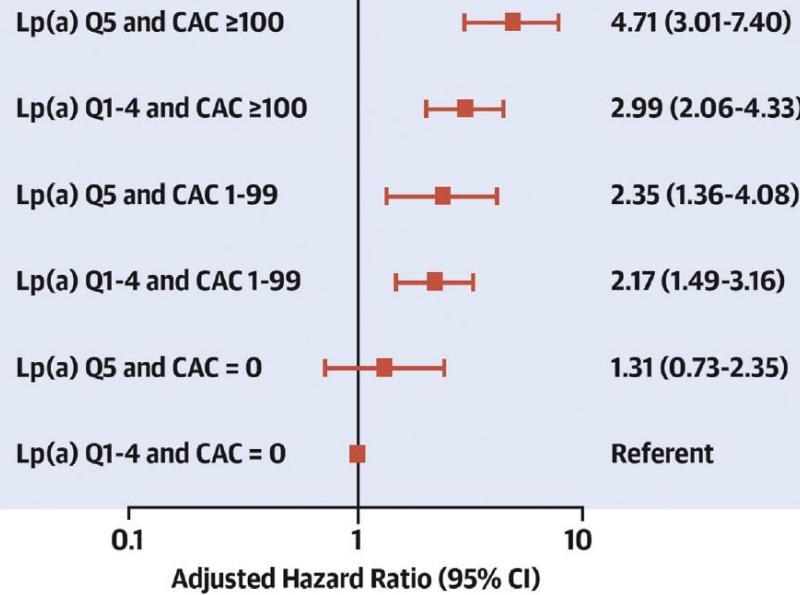
## Lipoprotein(a)



## CAC Score

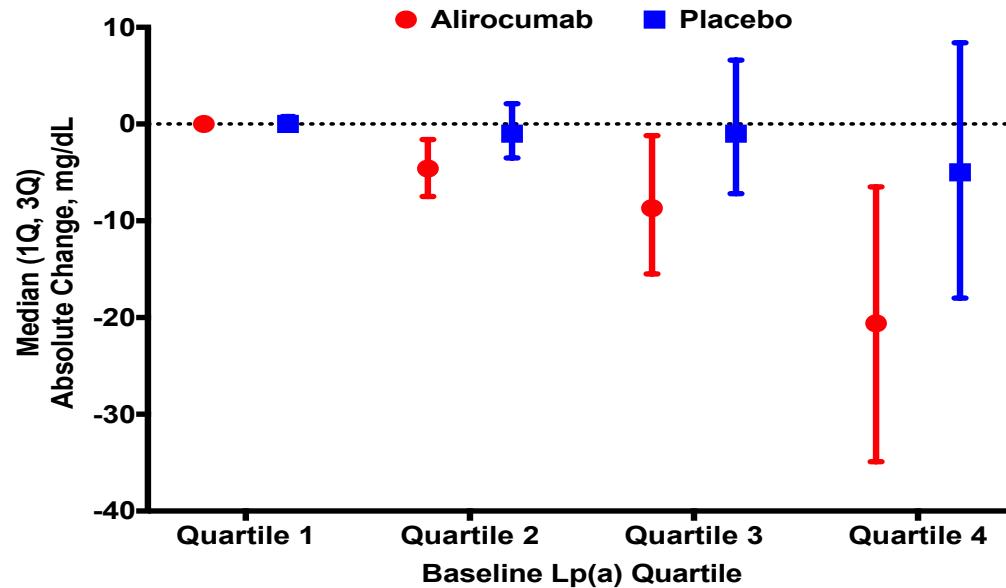


## Joint Association of Lp(a) and CAC Score With ASCVD Risk



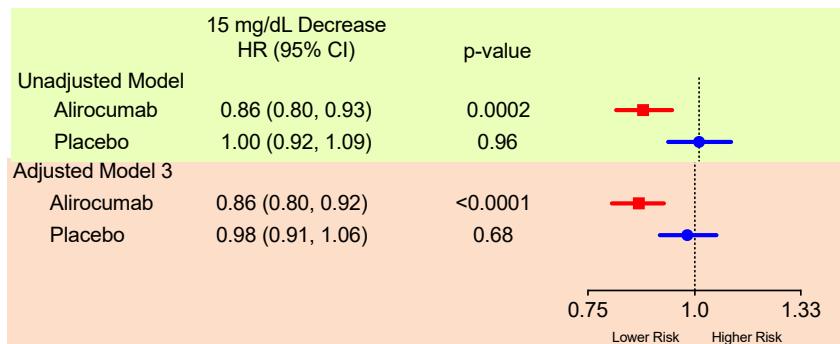
Mehta.A et al. JACC 2022; 79: 757-768

## Effets de l' Alirocumab sur la Lp(a) et le RCV après un SCA



**Change in Lp(a) predicts lower risk of MACE independently of LDL change:  
for every 15 mg/dL decrease in Lp(a), there is a 14% RRR in MACE**

**Time-Weighted Moving Average Lp(a) Absolute Change From Baseline vs MACE**



Adjusted for Demographic variables, baseline Lp(a) and LDL-C, change in LDL-C and clinical variables

Models fit separately for each treatment group

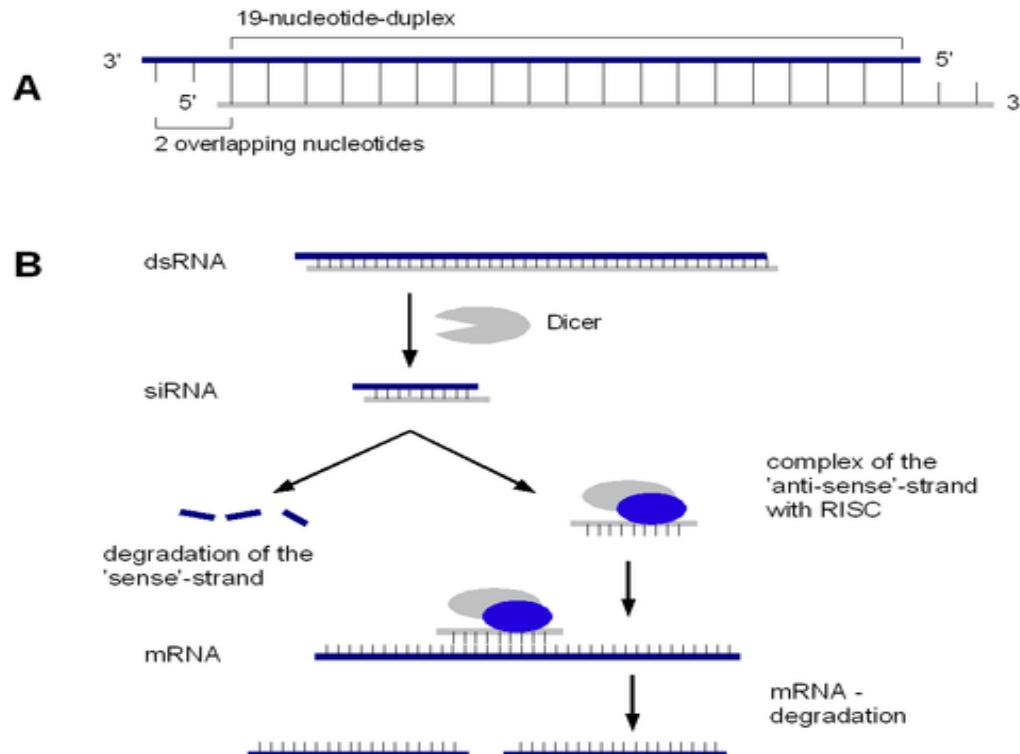
\*Demographic variables: age, sex, race, region

†Clinical variables: time from ACS, BMI, diabetes, smoking history

■ Alirocumab    □ Placebo

**Sex related differences to the response of PSK9 : greater improvement in men compared to women ?  
( Fogacci et al , Biomedicine 2023 )**

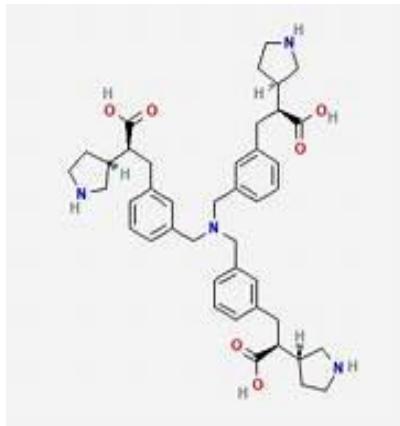
# Small interfering RNA (SiRNA)



-petits ARN double brin de 21 à 24 paires de bases.

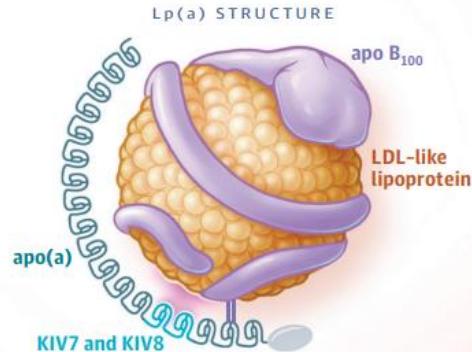
-pouvant inhiber l'expression d'un gène en dirigeant la coupure (ou clivage) des ARN qui leur sont complémentaires ou en inhibant la traduction d'une séquence génétique spécifique.

# Muvalaplin



## A Structure of lipoprotein(a) (Lp(a))

Lp(a) is a **low-density lipoprotein (LDL)-like lipoprotein** with **apolipoprotein(a) [apo(a)]** bonded to **apolipoprotein B<sub>100</sub>** (apo B<sub>100</sub>)



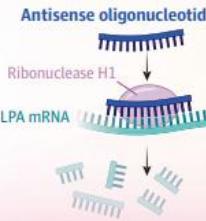
Initial noncovalent bond of **apo(a) kringle domains 7 and 8 (KIV7 and KIV8)** to lysine residues of **apo B<sub>100</sub>**, followed by the formation of a covalent disulfide bond

Increased levels of Lp(a) are an independent and causal risk factor for atherosclerotic cardiovascular disease and cannot be modified by diet or exercise.

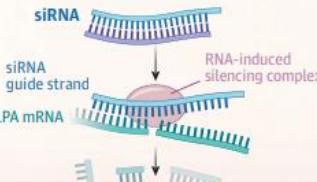


## B Mechanisms of action of investigative therapies to lower Lp(a) levels

**Injectable RNA-based therapies:** Antisense oligonucleotides and small interfering RNA (siRNA) prevent translation of LPA messenger RNA (mRNA)



LPA mRNA degradation blocks production of apo(a) necessary for Lp(a) synthesis



**Oral small molecule inhibitor therapy:** Muvalaplin binds to apo(a) to prevent formation of Lp(a)



*Muvalaplin as an Inhibitor of Lipoprotein(a) Formation*  
JAMA. doi:10.1001/jama.2023.16503

- En cas de Lp(a) élevée, le LDL- cholestérol doit être calculé comme suit :

**LDL-cholestérol corrigé par la Lp(a) (g/L) = LDL-cholestérol (g/L) - [Lp(a) (g/L) x 0,30].**

- Chez les patients d'origine caucasienne une concentration de **Lp(a)  $\geq 125$  nmol/L  $\approx 0,5$  g/L** suggère un risque accru de maladie athérothrombotique

Chez les patients présentant une **Lp(a)  $> 250$  nmol/L ( $\approx 1$  g/L) :**

- **le traitement hypolipémiant doit être intensifié.**
- **un traitement anti-agrégant plaquettaire mérite d'être considéré si une athérosclérose infra-clinique est suspectée (ie. Score Calcique Coronarien  $> 400$  UA , sténose carotidienne  $> 50\%$  ).**

*Durlach V et al, Arch Cardiovasc Dis. 2021;114(12):828-47*

# Analyse médico-économique du dosage Lp(a) en France :

- **Le testing est une stratégie dominante : plus efficace et moins coûteuse**
- **Le surcoût du test est compensé par une moindre survenue d'événements cardiovasculaires (-1%), avec un gain en qualité de vie (QALY) et des économies**

Par patient	Sans dosage	Avec dosage et modification FdeR	Différence
Total coûts	12 638 €	12 608 €	-30 €
Total QALYs	24,9	24,836	0,002
RDCR	-	-	Dominant

Pour une cohorte de 10 000 patients dosés, dont 13% ont une Lp(a) élevée :

## Bénéfices cliniques :



26 IDM évités



1 AVC évité

## Considérations économiques :

- 200 000 € investis pour le dosage
- 463 000 € économisés sur la prise en charge des événements évités